

Dichlooracetaat: een toxisch ‘wondermiddel’

Thomas P.C. Dorlo ^{ab*}, Dieta Brandsma ^{cd}, Willem Boogerd ^{cd},
John B. Haanen ^e en Jos H. Beijnen ^{af}

^a Apotheek, Slotervaartziekenhuis en het Nederlands Kanker Instituut-Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis, Amsterdam.

^b Afdeling Infectieziekten, Tropische Geneeskunde & AIDS, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam.

^c Afdeling Neurologie, Nederlands Kanker Instituut-Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis, Amsterdam.

^d Afdeling Neurologie, Slotervaartziekenhuis, Amsterdam.

^e Afdeling Medische Oncologie, Nederlands Kanker Instituut-Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis, Amsterdam.

^f Afdeling Geneesmiddeltoxicologie, Divisie Farmaceutische Wetenschappen, Bètafaculteit, Universiteit Utrecht.

* Correspondentie: t.p.dorlo@amc.uva.nl.

KERNPUNTEN

- Dichlooracetaat wordt vermoedelijk gebruikt door kankerpatiënten buiten de reguliere zorg om.
- De biotransformatie van dichlooracetaat kan aanleiding geven tot zowel perifere als centrale neurotoxiciteit.
- Bij onze patiënt werd voor het eerst een relatie gelegd tussen centrale neurotoxiciteit (encefalopathie) en een hoge liquorconcentratie dichlooracetaat.
- Vanwege de kans op ernstige neurologische bijwerkingen ontraden wij dit middel.
- Wees bedacht op dichlooracetaat-intoxicatie bij onverklaarde neurologische klachten bij kankerpatiënten.

Inleiding

Dichlooracetaat, een zout van gehalogeneerd azijnzuur (figuur 1), is een van de weinige moleculen die bij zowel milieutoxicologen als geneesmiddeltoxicologen in de belangstelling staan. Dichlooracetaat is in oppervlaktewater en in de atmosfeer aanwezig als xenobiotisch product van ondermeer de chlorering van drinkwater. Het wordt op grond van dierstudies als carcinogeen beschouwd [1]. Daarentegen verkennen klinici al tientallen jaren de experimentele toepassing ervan bij congenitale lactaatacidose, een zeldzame mitochondriale afwijking [2]. Ook is de afgelopen jaren – onder grote media-aandacht – het effect van dichlooracetaat op de groeisnelheid van tumoren onderzocht [3, 4].

Vier jaar geleden onthaalde het populair-wetenschappelijke tijdschrift *New Scientist* dichlooracetaat als een ‘goedkoop en veilig geneesmiddel tegen de meeste kankers’ [5]. Hoewel dat nieuwsartikel slechts was gebaseerd op celonderzoek in vitro en een proefdiermodel, en er nog geen kankerpatiënt mee behandeld

ABSTRACT

Dichloroacetate: a toxic ‘miracle drug’

In recent years, the experimental use of dichloroacetate in the treatment of cancer has received a lot of media attention. Dichloroacetate is probably widely used by cancer patients outside regular care. Peripheral neurotoxicity is regularly reported as a side effect of dichloroacetate. We here present the first patient who experienced central neurotoxicity (encephalopathy) in addition to peripheral neurotoxicity (polyneuropathy). We could also demonstrate a high dichloroacetate concentration (78 µg/ml) in the cerebrospinal fluid of this patient after the use of oral dichloroacetate during four weeks. The neurotoxicity of dichloroacetate is probably related to its biotransformation. Because of the lack of clinical evidence for efficacy in cancer patients and the high risk for severe neurological side effects, we strongly dissuade the supply of dichloroacetate containing preparations. Be aware of possible dichloroacetate intoxication, in case of any unexplained neurological symptoms in cancer patients.

Dorlo TPC, Brandsma D, Boogerd W, Haanen JB, Beijnen JH. Dichloroacetaat: een toxisch ‘wondermiddel’. PW Wetenschappelijk Platform. 2011;5:a1137.

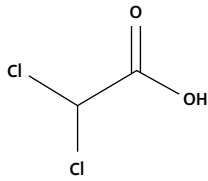
Dit artikel is een samenvatting van: Brandsma D, Dorlo TPC, Haanen JH, Beijnen JH, Boogerd W. Severe encephalopathy and polyneuropathy induced by dichloroacetate. J Neurol. 2010;257(12):2099-100.

was, werd dichlooracetaat als het nieuwe ‘wondermiddel’ tegen kanker beschouwd [6, 7].

Ongecontroleerde verkrijgbaarheid van het middel leidde ertoe dat alternatieve artsen en kankerpatiënten zelf direct op grote schaal gingen experimenteren met dichlooracetaat, ondanks het ontbreken van enige klinische aanwijzing voor werkzaamheid en vooral veiligheid bij de behandeling van kanker. Het natriumzout van dichlooracetaat wordt al tientallen jaren experimenteel gebruikt voor de behandeling van lactaatacidose, met een variabel klinisch effect [2].

Zorgwekkender dan de onzekere werkzaamheid zijn de gegevens uit deze studies over bijwerkingen, waarvan (overwegend reversibele) polyneuropathie de voornaamste is [8]. Voor deze perifere neurotoxiciteit van dichlooracetaat is al eerder gewaarschuwd in het *Pharmaceutisch Weekblad* [9]. Onlangs hebben wij in het *Journal of Neurology* de eerste klinische casus gepresenteerd van een patiënt die naast een ernstige sensomotorische polyneuropathie (perifere neurotoxiciteit) ook een encefalopathie (centrale neurotoxiciteit) ontwikkelde na vier weken dichlooracetaat te

FIGUUR 1
Structuurformule van dichloorazijnzuur



hebben gebruikt [10]. Hieronder volgt een verkorte weergave van deze casus.

Ziektegeschiedenis

Een 46-jarige patiënt met een naar longen en lymfeklieren gemetastaseerd melanoom werd opgenomen in het Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis in Amsterdam vanwege verwardheid en loopstoornissen. Vier weken voor de opname was hij op advies van een orthomoleculair arts begonnen met het slikken van capsules dichlooracetaat (400 mg, driemaal daags, overeenkomend met $15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) en capsules vitamine A (150.000 IU/d). Op de dag van opname was de patiënt traag, hij sprak dysartrisch en er was sprake van een wankel, licht atactisch looppatroon. De daaropvolgende dagen verergerden zijn klachten: hij raakte meer verward, was agressief en had visuele hallucinaties. Een MRI-scan van de hersenen, algemeen bloed- en liquoronderzoek toonden geen afwijkingen.

De inname van dichlooracetaat en vitamine A-capsules werd gestopt op de dag van opname. De patiënt werd behandeld met haloperidol en lorazepam. De verwardheid verbeterde binnen twee weken. De patiënt hield echter een dysartrische spraak. Daarnaast waren er een ernstige distale parese van beide benen, een hevige sensorische ataxie aan armen en benen en een bilaterale aangezichtsverlamming. De patiënt kon niet zonder steun lopen. Elektromyografisch onderzoek toonde een ernstige sensomotorische axonale polyneuropathie. De neurologische symptomen verbeterden langzaam in de daaropvolgende acht maanden. Er waren geen cognitieve functiestoornissen meer en de patiënt liep zelfstandig. Bij onderzoek was er nog slechts een zeer lichte voetheffersparese beiderzijds.

Analyse

Naar aanleiding van de waargenomen toxiciteit bij de patiënt is bij het laboratorium van onze apotheek de medicatie die de patiënt gebruikte op voorschrift van een orthomoleculair arts ter analyse aangeboden. De capsules – een magistrale bereiding van een openbaar apotheker – zijn geanalyseerd met vloeistofchromatografie-massaspectrometrie (HPLC-MS/MS; gegevens beschikbaar via de auteurs). De inhoud van de capsules gaf een uniek massaspectrum met fragmentatie weer, dat exact overeenkwam met dat van dichlooracetaat-referentiestof. Eenzelfde conclusie werd getrokken uit de resultaten van de analyse met een infrarood-spectrofotometrische bepaling (FT-IR; gegevens beschikbaar via de auteurs).

De concentratie dichlooracetaat in liquor van de patiënt, afgenomen op dag 2 en dag 16 na ziekenhuisopname, werd bepaald met HPLC-MS/MS en resulteerde in waarden van respectievelijk $78 \text{ } \mu\text{g/ml}$ en $11 \text{ } \mu\text{g/ml}$. Dit duidt op een eliminatiehalfwaardetijd van dichlooracetaat in de liquor van ongeveer vijf dagen. Helaas waren er geen serummonsters meer beschikbaar voor de bepaling van concentraties dichlooracetaat.

Beschouwing

Het risico op perifere neurotoxiciteit na langdurig gebruik van dichlooracetaat is al langer bekend [1, 2, 4, 8]. Deze neuropathieën zijn meestal reversibel, maar kunnen zo ernstig van aard zijn dat behandeling gestaakt moet worden [8]. Bij onze patiënt was er echter al na vier weken gebruik van oraal dichlooracetaat, naast een invaliderende polyneuropathie, ook sprake van centrale neurotoxiciteit, waarbij we voor het eerst ook de accumulatie van dichlooracetaat in de liquor hebben aangetoond.

Experimenteel onderzoek heeft laten zien dat dichlooracetaat leidt tot apoptose in diverse tumorcellijnen, maar niet in normale cellijnen [6]. Het selectieve werkingsmechanisme van dichlooracetaat in kankercellen zou verklaard worden door het zogenaamde Warburg-effect. In tegenstelling tot normale cellen voorzien kankercellen hoofdzakelijk in hun energie door glycolyse. Door inactivatie van pyruvaatdehydrogenase wordt pyruvaat niet gebruikt in de citroenzuurcyclus in de mitochondriën, maar direct naar lactaat omgezet in het cytosol [11]. Dichlooracetaat heractiveert pyruvaatdehydrogenase, waardoor kankercellen worden gedwongen om van glycolyse weer over te schakelen op oxidatieve fosforylering van pyruvaat in de mitochondriën [11]. Door dichlooracetaat komt er dus minder lactaat vrij, worden de mitochondriën weer gedepolariseerd en zou apoptose van de tumorcel worden geïnduceerd [6].

Onlangs is de eerste fase-I-dosisescalatiestudie gepubliceerd van dichlooracetaat bij 5 patiënten met een glioblastoom [4]. Bij een dosering van 25 of $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ dichlooracetaat werd bij alle patiënten een reversibele polyneuropathie waargenomen. Na een dosisreductie naar $12,5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ werd deze niet of nauwelijks meer waargenomen. Dichlooracetaat heeft een zeer korte initiële eliminatiehalfwaardetijd (< 1 uur), maar remt tevens zijn eigen metabolisme [12]. Daarom was een gemiddelde plasmaconcentratie van $56,7 \text{ } \mu\text{g/ml}$ pas na twee tot drie maanden detecteerbaar bij deze patiënten [4]. Eenzelfde concentratie werd eerder aangetoond bij patiënten met lactaatacidose [13]. Bij onze patiënt werd echter al na één maand behandeling met een vergelijkbare dagdosering ($12,5$ versus $15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) een veel hogere concentratie ($78 \text{ } \mu\text{g/ml}$) in de liquor aangetoond.

Een mogelijke verklaring voor de ernstige neurologische toxiciteit van dichlooracetaat is juist de ongewone biotransformatie. Dichlooracetaat wordt gedehalogeneerd naar glyoxylaat door het enzym glutathiontransferase ζ_1 (GST ζ_1), ook bekend als maleyl-acetoacetaat isomerase (MAAI), dat tevens een belangrijke rol speelt in het tyrosinemetabolisme [12]. Dichlooracetaat zorgt tegelijkertijd voor een buitengewoon sterke ablatie van dit enzym [14]. Dit leidt zowel tot toename van de plasmaconcentratie dichlooracetaat als tot accumulatie van toxische tyrosinetussenproducten, zoals de heemprecursor δ -aminolevulinezuur, dat in

perifere neuronen de aanmaak van myeline blokkeert [1, 15]. Zo lijkt de neurologische toxiciteit van dichlooracetaat sterk bepaald te worden door de remming van GST ζ 1/MAAI, waarna herstel van deze enzymactiviteit weken tot maanden kan duren, overeenkomend met de duur van herstel bij onze patiënt [1].

Hoewel dichlooracetaat nog in een zeer vroege fase van klinische ontwikkeling is, is het onduidelijk in welke mate het middel door kankerpatiënten wordt gebruikt. De capsules dichlooracetaat van onze patiënt waren een magistrale bereiding, geleverd door een openbaar apotheker op voorschrijven van een orthomoleculair arts. De herkomst van dichlooracetaat is vaak onduidelijk; het kan ook door patiënten zelf via het internet worden aangekocht [www.pharma-dca.com/index.html; http://puredca.com/]. De Amerikaanse Food and Drug Administration is echter begonnen met de afsluiting van dichlooracetaatleveranciers op het internet. De vraag naar dichlooracetaat bij de openbaar apotheker zal dientengevolge waarschijnlijk toenemen. Bewijs voor een therapeutisch effect bij kankerpatiënten is nog steeds grotendeels afwezig en het optreden van zeer ernstige neurologische bijwerkingen is aangetoond. Daarom raden wij het gebruik van dichlooracetaat ten zeerste af en adviseren wij apothekers om dichlooracetaat niet af te leveren.

Voor medisch oncologen en ziekenhuisapothekers is het daarnaast van belang dat men in het geval van onverklaarde neurologische toxiciteit bij kankerpatiënten bedacht is op het gebruik van dichlooracetaat bevattende preparaten buiten de reguliere behandeling om. Het is hierbij van belang om bijwerkingen bij gebruik van dichlooracetaat direct te melden bij het Lareb, zodat er een duidelijker beeld ontstaat van de mate van gebruik en van het risico op neurologische toxiciteit.

LITERATUUR

- 1 Stacpoole PW. The dichloroacetate dilemma: environmental hazard versus therapeutic goldmine – both or neither? *Environ Health Perspect.* 2011;119(2):155-8.
- 2 Stacpoole PW, Kerr DS, Barnes C, et al. Controlled clinical trial of dichloroacetate for treatment of congenital lactic acidosis in children. *Pediatrics.* 2006;117(5):1519-31.
- 3 Michelakis ED, Webster L, Mackey JR. Dichloroacetate (DCA) as a potential metabolic-targeting therapy for cancer. *Br J Cancer.* 2008;99(7):989-94.
- 4 Michelakis ED, Sutendra G, Dromparis P, et al. Metabolic modulation of glioblastoma with dichloroacetate. *Sci Transl Med.* 2010;2(31):31ra34.
- 5 Coghlan A. Cheap, safe drug kills most cancers. *New Sci.* 2007;193(2587):13. www.newscientist.com/article/dn10971-cheap-safe-drug-kills-most-cancers.html. Geraadpleegd 18 maart 2011.
- 6 Bonnet S, Archer SL, Allalunis-Turner J, et al. A mitochondria-K⁺ channel axis is suppressed in cancer and its normalization promotes apoptosis and inhibits cancer growth. *Cancer Cell.* 2007;11(1):37-51.
- 7 Pearson H. Cancer patients opt for unapproved drug. *Nature.* 2007;446(7135):474-5.
- 8 Kaufmann P, Engelstad K, Wei Y, et al. Dichloroacetate causes toxic neuropathy in MELAS: a randomized, controlled clinical trial. *Neurology.* 2006;66(3):324-30.
- 9 Horikx A. Dichlooracetaat niet veilig. *Pharm Weekbl.* 2007;142(24):36.
- 10 Brandsma D, Dorlo TP, Haanen JH, et al. Severe encephalopathy and polyneuropathy induced by dichloroacetate. *J Neurol.* 2010;257(12):2099-100.
- 11 Vander Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *Science.* 2009;324(5930):1029-33.
- 12 Anderson WB, Board PG, Gargano B, Anders MW. Inactivation of glutathione transferase zeta by dichloroacetic acid and other fluorine-lacking alpha-haloalkanoic acids. *Chem Res Toxicol.* 1999;12(12):1144-9.
- 13 Henderson GN, Curry SH, Derendorf H, et al. Pharmacokinetics of dichloroacetate in adult patients with lactic acidosis. *J Clin Pharmacol.* 1997;37(5):416-25.
- 14 Stacpoole PW, Henderson GN, Yan Z, et al. Pharmacokinetics, metabolism and toxicology of dichloroacetate. *Drug Metab Rev.* 1998;30(3):499-539.
- 15 Felitsyn N, McLeod C, Shroads AL, et al. The heme precursor delta-aminolevulinic acid blocks peripheral myelin formation. *J Neurochem.* 2008;106(5):2068-79.